



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Liliana Sofia Pinto Coelho

Atraso de Crescimento Intra-Uterino: Implicações Futuras

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Liliana Sofia Pinto Coelho

Atraso de Crescimento Intra-Uterino: Implicações Futuras

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pediatria

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Prof. Doutor Manuel Jorge Fontoura Pinheiro de Magalhães

Revista: Arquivos de Medicina

Abril, 2011

FMUP

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Eu, LILIANA SOFIA RINTO COELHO, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801013, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 13/03/2011

Assinatura: Liliana Sofia Rinto Coelho

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

2010/2011

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Liliana Sofia Pinto Coelho

Endereço electrónico: med0303@med.up.pt Telefone ou Telemóvel: 968113211

Número do Bilhete de Identidade: 13187679

Título da ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ (cortar o que não interessa):

ATRASO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO: IMPLICAÇÕES FUTURAS

Orientador:

Manuel Jorge Fontoura Pinheiro de Magalhães

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto:

PEDIATRIA

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 13/03/2011.

Assinatura: Liliana Sofia Pinto Coelho

ATRASO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO: IMPLICAÇÕES FUTURAS

Título abreviado:

CRESCIMENTO INTRA-UTERINO: IMPLICAÇÕES

Autor (a):

Coelho, Liliana Sofia

Filiação institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Contacto:

Endereço: Rua Central de Santiago, N° 227, 4600-681 Amarante, PORTUGAL

Telefone: (+351) 968113211

E-mail: med05073@med.up.pt

Contagem de palavras:

Resumo/ Abstract: 174/ 162

Texto: 4996

Agradecimentos:

Para a elaboração desta Monografia foi importante um conjunto de pessoas a quem não poderia deixar de agradecer:

Ao Prof. Dr. Manuel Jorge Fontoura Pinheiro de Magalhães o meu agradecimento pela orientação e sugestões dadas ao longo do trabalho e pela revisão crítica do conteúdo intelectual expresso.

Ao meu pai, Joaquim Coelho, a minha sincera gratidão pela revisão ortográfica e pelo apoio incondicional.

ATRASO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO: IMPLICAÇÕES FUTURAS

RESUMO

O número de crianças que nasce com atraso de crescimento intra-uterino está a aumentar, continuando a ser um problema major nos países desenvolvidos, sendo a insuficiência placentária e o tabagismo materno duas das principais causas de atraso de crescimento fetal.

A identificação e o acompanhamento destas crianças têm grande relevância, uma vez que estas têm um elevado risco de mortalidade e morbilidade perinatal, assim como uma maior probabilidade de problemas de saúde na vida adulta: baixa estatura; alterações metabólicas, como resistência à insulina; aumento da massa gorda corporal; doenças cardiovasculares isquémicas; hipertensão arterial; alterações relacionadas com o sistema reprodutor; maior risco de baixo aproveitamento académico, entre outros. Contudo a expressão e/ou a idade de estabelecimento destas alterações dependem do grau de predisposição genética e do ambiente pós-natal a que o indivíduo está sujeito.

Assim, no acompanhamento destas crianças, torna-se essencial a prevenção primária precoce, nomeadamente da obesidade e da hipertensão arterial, tal como a monitorização para o desenvolvimento de resistência à insulina em grupos de risco. Uma estimulação cognitiva adequada também deve ser encorajada.

Palavras-chave: atraso; crescimento intra-uterino, idade gestacional, risco

FETAL GROWTH RESTRICTION: FUTURE CONSEQUENCES

ABSTRACT

The number of children born with intrauterine growth retardation is increasing, still being a major problem in developed countries, with placental insufficiency and maternal smoking as two of the main causes of fetal growth retardation.

The identification and follow-up of these children have great relevance, since these have a high risk of perinatal mortality and morbidity, as well as a higher probability of health problems in adulthood: short stature; metabolic disorders such as insulin resistance; increased body fat mass; ischemic cardiovascular diseases; hypertension; disorders relating to the reproductive system; greater risk of low academic achievement, among others. However, the expression and/or age of establishment of these changes depend on the degree of genetic predisposition and postnatal environment to which the individual is exposed.

Thus, in the management of these children, the early primary prevention becomes essential, in particular regarding obesity and hypertension, such as monitoring for the development of insulin resistance in risk groups. An appropriate cognitive stimulation should also be encouraged.

Key Words: fetal growth restriction; gestational age; risk

ÍNDICE

Lista de Siglas e Abreviaturas	5
Lista de Tabelas e Figuras	5
Introdução	6
Métodos	8
Factores de risco para RCIU	9
Hipóteses	11
Crescimento pós-natal nos PIG	13
Insulina – um marcador precoce de risco de doença	15
Síndrome Metabólico	18
O papel do tecido adiposo	19
Risco cardiovascular	22
Influências no sistema reprodutor	24
Neurodesenvolvimento, inteligência e cognição	26
Abordagem aos PIG	28
Bibliografia	30
Tabela 1	41
Figura 1	42

ANEXOS

Normas de publicação - Arquivos de Medicina	44
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

11 β -HSD2 - 11 β -hidroxisteróide desidrogénase tipo 2

AIG – parâmetros antropométricos Apropriados para a Idade Gestacional

BPN – Baixo Peso ao Nascimento

CH – Hormona de Crescimento

CR – Crescimento de recuperação

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DP – Desvio Padrão

HTA – Hipertensão Arterial

IGF – Factor de Crescimento Insulinico (inglês)

IGFBP – Proteína de ligação ao IGF (inglês)

IMC – Índice de Massa Corporal

P - Percentil

PA – Pressão Arterial

PIG – Pequeno para a Idade Gestacional

RCIU – Restrição de Crescimento Intra-uterino

RI – Insulino-resistência

SI – Insulino-sensibilidade

SM – Síndrome Metabólico

SOP – Síndrome dos Ovários Poliquísticos

QI – Quociente de Inteligência

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Factores de risco associados a RCIU

Figura 1. As origens placentárias do crescimento de recuperação

INTRODUÇÃO

O número de crianças que nascem com atraso de crescimento intra-uterino está a aumentar. Apesar das melhorias dos cuidados obstétricos e do aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico e intervenção, o atraso de crescimento intra-uterino continua a ser um problema major nos países desenvolvidos.

É importante salientar que, os termos “restrição do crescimento intra-uterino” (RCIU) e “pequeno para a idade gestacional” (PIG), encontrados na literatura, não são sinónimos. O termo PIG é usado para descrever recém-nascidos, de termo ou pré-termo, cujo peso e/ou comprimento é menor que o esperado para a sua idade gestacional e género (pelo menos 2 DP abaixo da média para a idade gestacional usando curvas standard, isto é, inferior ao percentil (P) 2,3 (1-3)), refere-se ao tamanho, independentemente da velocidade de crescimento uterino (1), não tendo em consideração a paridade, etnicidade ou estatura materna (3). RCIU implica um processo patológico subjacente que impede o feto de atingir o seu crescimento potencial, descrevendo um recém-nascido cujo menor crescimento pode ser atribuído a uma causa específica e cujo crescimento pré-natal tenha sido confirmado por várias avaliações anómalas (2), pelo menos duas medições ecográficas, com pelo menos duas semanas de intervalo (1, 3).

Cerca de 50-70% dos fetos que nascem com peso inferior ao P10 para a idade gestacional, são constitucionalmente pequenos, com um crescimento fetal apropriado para a estatura e etnicidade parentais. Dos PIG, aqueles com peso ao nascimento inferior ao P2 para a idade gestacional, têm uma maior probabilidade de terem sofrido um crescimento restrito (1).

Estima-se que a incidência de recém-nascidos PIG é de 2,3-10% nos países industrializados (2), destes, cerca de 90% atinge o crescimento apropriado por volta dos dois anos de idade (2, 4). Entre os PIG que não passam por um crescimento de recuperação (CR) pelos dois anos, o risco de estatura baixa (2DP ou menos da média) aos 18 anos de idade, é 5,2 vezes mais para aqueles com baixo peso ao nascimento (BPN), e 7,1 vezes mais para aqueles com comprimento reduzido ao nascimento (4).

Reconhece-se cada vez mais que nascer PIG acarreta risco elevado de mortalidade perinatal e de desenvolver na vida adulta morbilidades tais como: baixa estatura, doenças cardiovasculares, diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, distúrbios do neurodesenvolvimento, insuficiência renal, entre outras (1, 2, 5-8). Estas relações não foram associadas com a duração da gestação, sugerindo que estão mais relacionadas com a RCIU do que com a prematuridade (1).

Para o diagnóstico, é fulcral estimar a idade gestacional, sendo o método reconhecidamente mais preciso a ecografia. Ter em conta a idade gestacional, sexo do feto e factores reconhecidos como influentes no peso ao nascimento e crescimento pós-natal, como etnicidade, paridade, peso materno e altura parental no início da gravidez, é fundamental para desenvolver qualquer padrão de crescimento (2).

Contudo, avaliações pré-natais precisas são difíceis de obter. Embora o comprimento seja um parâmetro físico que pode ser medido em qualquer idade gestacional, o crescimento é um processo dinâmico que só pode ser avaliado com medições repetidas, daí ser difícil diferenciar RCIU de PIG (1). Combinações de biometria fetal, volume do líquido amniótico, padrões de frequência cardíaca, ecografia Doppler e perfil biofísico, permitem uma avaliação abrangente da RCIU (1, 7). No feto de termo, a certeza diagnóstica continua a ser um desafio.

Tanto a identificação como o acompanhamento dos PIG são de grande relevância uma vez que estes têm um elevado risco de mortalidade e morbilidade perinatal, problemas de saúde associados, estatura baixa persistente e alterações metabólicas na vida adulta. Assim, é importante conhecer e integrar todos os resultados conhecidos para o seu acompanhamento e cuidados de saúde.

MÉTODOS

A base de dados utilizada foi a Pubmed. A query usada foi ("Small"[Journal] OR "small"[All Fields]) AND ("gestational age"[MeSH Terms] OR ("gestational"[All Fields] AND "age"[All Fields]) OR "gestational age"[All Fields]) AND (("consequences"[All Fields] OR "increase"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields])). De um total de 547 artigos encontrados, foram incluídos os artigos de revisão, num total de 96. Estes foram seleccionados como importantes para o trabalho com base no título e no resumo. Depois de lidos os artigos completos, foram incluídos aqueles que comparavam PIG/RCIU de termo, com um grupo controlo com parâmetros antropométricos apropriados para a idade gestacional (AIG) emparelhados para a idade. Os restantes artigos seleccionados foram referenciados por estes já incluídos.

FACTORES DE RISCO PARA RCIU

O crescimento fetal é determinado pelo crescimento potencial, geneticamente predeterminado, e modulado por factores maternos, fetais, placentários e externos (9, 10), sendo a RCIU mais propriamente um sinal físico, do que uma doença única (Tabela 1).

O tamanho ao nascimento é determinado por dois factores importantes: função placentária e duração da gravidez. Ambos podem ser determinados ecograficamente, embora haja algumas limitações (2).

Nos países desenvolvidos, o pobre suprimento nutricional fetal é, mais provavelmente, consequência de insuficiência placentária ou tabagismo materno (11).

A insuficiência placentária é uma das principais causas de RCIU, sendo normalmente devida a deficiente circulação sanguínea útero-placentária e a enfartes placentários, podendo estar alterados na RCIU o metabolismo e/ou o transporte placentários (1). RCIU resultante da insuficiência placentária é clinicamente relevante, quando comparada com os outros factores de risco, porque o resultado pode ser alterado pelo diagnóstico apropriado e parto oportuno (8).

Outra causa importante é a subnutrição materna, principalmente durante o terceiro trimestre de gravidez, estando também associada a insulino-resistência (RI) (2).

Em 40% dos casos, não há um factor aparente (12).

A subnutrição materna, doença crónica e/ou disfunção placentária, podem prejudicar a entrega de glicose, atenuando o crescimento do feto. Para o fim da gravidez há um aumento na taxa de lipólise, o que providencia substratos energéticos para o metabolismo materno, poupando a glicose para o feto. Verificou-se que, as mães de fetos com RCIU, tinham uma redução de 30% da taxa de lipólise, quando comparadas com o grupo controlo, originando uma diminuição do suprimento de substratos energéticos para o feto. No entanto, os níveis de produção de glicose eram iguais, indicando que uma produção de glicose materna comprometida não parece ser um factor causador de RCIU (12).

RCIU no primeiro trimestre de gravidez e início do segundo, resulta numa restrição de crescimento simétrico, em que as crianças têm um atraso de crescimento proporcional em peso e em estatura. Se ocorrer no início do segundo ou terceiro trimestre, resulta numa restrição de

crescimento assimétrico, em que as crianças são desproporcionalmente pequenas, originando um padrão que predispõe a um pior prognóstico perinatal (2).

HIPÓTESES

Apesar da abundância de dados na literatura, é ainda difícil traçar uma via pela qual os efeitos fetais, ambientais ou não, podem levar a uma maior morbidade ao longo da vida. Para demonstrar esta associação, várias hipóteses têm sido propostas, apontando o papel do ambiente fetal prejudicial, susceptibilidade genética ou a interação entre os dois, e a dinâmica particular das alterações da adiposidade que ocorrem durante o CR (13).

Hipótese “genótipo económico”

Primeiro proposta por Neel (14), afirma que as populações têm vindo a ser seleccionadas para alelos favorecedores da RI, num tempo de escassez nutricional. Este facto é vantajoso em termos de sobrevivência, por diminuir a captação de glicose e por limitar o crescimento corporal. Contudo, torna-se prejudicial quando o suprimento nutricional é abundante, tendo consequências metabólicas a longo-prazo, como capacidade aumentada para armazenar gordura, risco elevado de RI e DM2 (12, 15).

Hipótese “fenótipo económico”

De acordo com este modelo elaborado por Hales e Barker (16-19), um ambiente intra-uterino subóptimo leva a alterações permanentes, ou “programação”, na actividade metabólica ou hormonal do recém-nascido. Estas irão induzir um fenótipo melhor adaptado a um ambiente nutricional pós-natal desfavorável, havendo uma redução relativa do crescimento corporal total, enquanto há preservação diferencial do crescimento de órgãos chave, como o cérebro e o coração (16). Foi proposto que essas alterações, só seriam prejudiciais quando a nutrição era mais abundante na vida pós-natal do que na vida uterina (15, 16). Aqui é o fenótipo que vai entrar em conflito com o ambiente, predispondo o indivíduo a doenças.

Genótipo e fenótipo provavelmente estarão implicados em diferentes níveis neste fenómeno. Exemplo disso, são estudos sobre polimorfismos no gene PPAR2 que mostram que o polimorfismo só está associado a um maior risco de DM2 se o recém-nascido tiver BPN (20).

Estes modelos levaram a um mais geral

As respostas ao estímulo ambiente no desenvolvimento, podem ser tanto prejudiciais como adaptativas. A vantagem necessita ser imediata, mas pode surgir de uma resposta adaptativa preditiva, feita na expectativa de um futuro ambiente. Essa resposta será dada durante a fase de plasticidade do desenvolvimento, para otimizar o fenótipo para o provável ambiente do futuro organismo maturo. Se o ambiente actual e o previsto coincidirem, essas respostas adaptativas são apropriadas e melhoram a sobrevivência. Contrariamente, previsões inadequadas aumentam o risco de doença (20).

CRESCIMENTO PÓS-NATAL NOS PIG

Acredita-se que a chave para a adaptação fetal a um ambiente nutricional pobre, é um aumento da expressão do receptor da insulina, na ausência de um aumento da expressão das vias de sinalização insulínicas no músculo esquelético fetal. Depois do nascimento, um ambiente nutricional mais abundante leva a um aumento da expressão tanto nos receptores de insulina como das vias de sinalização, resultando num crescimento acelerado (11) (Figura 1).

Os maiores preditores de estatura nos PIG são o comprimento ao nascimento, Índice de Massa Corporal (IMC) e estatura alvo (estimativa da estatura genética potencial, comumente estimada pela estatura média parental corrigida para o sexo) (21).

O período de crescimento acelerado, ou crescimento de recuperação (CR), é a velocidade de crescimento (cm/ano) maior que a média para a idade cronológica e sexo (4), havendo uma mudança no peso ou altura que resulta num cruzamento de percentis significativo nas curvas de crescimento standard (22). Não tem em conta a estatura alvo. A aderência a um determinado percentil de estatura só é evidente após os 2 anos de idade, antes disso o cruzamento de percentis é frequente, mesmo *in útero* (2).

O crescimento desde o nascimento até aos 2 anos é crítico. Na maioria dos casos, o CR está completo até aos 2 anos. Em 80% dos PIG, dá-se durante os primeiros 6 meses de vida, o que pode não acontecer em PIG cujos pais tenham baixa estatura (4, 21). O CR em altura pode ocorrer até aos 6 anos idade (23). Foi demonstrado que o aumento do risco de DM2 associado aos PIG é aumentado por taxas elevadas de crescimento depois dos 7 anos de idade (24).

Crianças com BPN têm uma predisposição para ganhar peso numa alta proporção durante os primeiros 2 anos. Estudos mostram que, depois do CR, o excesso de peso persiste ao longo da infância (21), o que contribui para uma composição corporal adversa, que pode aumentar o risco de obesidade (25).

Os PIG continuam a ter uma massa muscular reduzida ao longo da infância, mas acumulam massa gorda a uma taxa similar ou maior que os neonatos AIG. As consequências a

curto prazo podem estar relacionadas com atrasos no desenvolvimento motor e podem envolver o atraso da marcha (21).

Um CR insuficiente na infância está associado a baixa estatura na vida adulta e relacionado com consequências psicossociais e metabólicas (2).

No entanto, um rápido ganho de peso na infância, mesmo durante as primeiras semanas de vida, pode levar a hipertensão arterial (HTA), obesidade e morbilidades relacionadas, antes da terceira década de vida. Assim, tentativas para promover o CR no período perinatal, devem ter em conta o risco adicional de doenças metabólicas subsequentes (2).

INSULINA – um marcador precoce de risco de doença

A RI é considerada por muitos, como a alteração metabólica chave subjacente às doenças no adulto nos nascidos PIG.

Dados sobre os níveis de insulina e IGFBP1 nos PIG, indicam que a sensibilidade à insulina (SI) está aumentada periféricamente, mas reduzida no fígado (12). Alguns autores propuseram que o hepatócito neonatal pode ser insensível à insulina (26). Essa diminuição da SI hepática é suportada pelo aumento dos níveis de IGFBP1, tal como aumento da razão IGFBP1/insulina, e não está associada a uma elevação correspondente da taxa de produção de glicose, o que pode dever-se à diminuição do substrato e/ou activação tardia das enzimas da gliconeogénese.

O BPN foi associado a alterações da distribuição de fibras musculares e a alterações da captação de glicose insulino-estimulada no tecido do antebraço e com menor fluxo glicolítico insulino-estimulado corporal, mesmo antes do desenvolvimento de RI periférica (27-29). Estudos em adultos mostram uma redução da SI nos PIG, mesmo após o ajuste para outras variáveis (30, 31).

Estudos com gémeos demonstraram uma origem não-genética, dependente da idade, da RI e DM2 associadas com os PIG (32). Os autores encontraram uma alteração do fluxo glicolítico insulino-estimulado e uma diminuição da captação de glicose a nível muscular, relativamente à captação total corporal. Vários estudos também encontraram nos PIG, uma diminuição da expressão basal de várias proteínas chave envolvidas nas vias de sinalização insulínicas e transporte de glicose: proteína cínase C- ζ , p85 α e p110 β (subunidades da P13K) e GLUT4 em BPN (32-34). O risco de RI nos PIG também foi recentemente associada a polimorfismos genéticos do promotor do gene da insulina e do gene do factor de necrose tumoral (35).

Dados como estes, enfatizam que um defeito na via glicolítica muscular pode ser o primeiro passo para a RI total. Falta esclarecer se este defeito é confinado ao músculo esquelético. Estes dados sugerem que a glicose pode ser redireccionada para outros tecidos

insulino-dependentes, mantendo assim a captação total de glicose normal, como o tecido adiposo, favorecendo o seu crescimento e levando a um excesso de massa gorda corporal, que irá favorecer a RI total (32).

Vários estudos deixaram claro que a RI aparece muito precocemente no período pós-natal, mais provavelmente durante o CR (dos 0 aos 2 anos), também verificaram que a RI nessas idades é muito moderada (13). Num estudo em crianças pré-púberes (36), a SI não estava afectada em PIG sem CR, mas estava significativamente afectada em PIG com CR e um IMC corrente superior a 17 kg/m².

Se as células β pancreáticas falham em se adaptar, ou são insuficientes para manter a secreção de elevadas quantidades de insulina, o risco de desenvolver DM2 aumenta. Os resultados mostram que os PIG pré-púberes mantêm uma tolerância à glicose normal devido ao aumento compensatório da secreção de insulina. Se estas alterações já estão presentes nesta fase, a questão é quanto tempo levará a desenvolver DM2? Relativamente à questão sobre, se há ou não, uma redução da massa de células β pancreáticas nos neonatos PIG, os dados são contraditórios (37).

A maioria dos PIG não tem deficiência de hormona de crescimento (CH), mas poderão ter CH-resistência, tendo sido reportadas anormalidades no eixo da CH (21). O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é um bom candidato para a programação pré-natal, pois a sua hiperactividade pode resultar em RI, obesidade central e pressão arterial (PA) elevada.

Os recém-nascidos PIG têm concentrações elevadas de CH, com níveis circulatórios reduzidos de IGF-1 e IGFBP-3, sugerindo a existência de CH-insensibilidade (38). Apresentam também anormalidades na secreção espontânea de CH, consistindo numa diminuição da amplitude de pulso (39). A maioria destas crianças mostra uma posterior normalização destes parâmetros na vida pós-natal precoce (38).

A importância do IGF-1 foi claramente demonstrada, já que crianças com mutações no gene do seu receptor têm RCIU severa e falha no crescimento pós-natal (40). Apesar de tudo, não se estabeleceu nenhuma relação entre os parâmetros relacionados com IGF ao nascimento e o crescimento pós-natal. Alguns estudos sugerem que a maquinaria de crescimento está atrasada

nos fetos FIG para minimizar os gastos de energia para o crescimento e promover o desenvolvimento de estruturas vitais (41).

Níveis médios de IGF-1 e IGFBP3 estão diminuídos nos FIG em aproximadamente 1 DP, mas o intervalo de valores é grande, indicando uma heterogeneidade nos mecanismos do atraso de crescimento desde IGF-1-insuficiência a IGF-1-insensibilidade (3).

SINDROME METABÓLICO (SM)

Define-se SM pela presença de HTA, dislipidemia, hiperinsulinemia, intolerância à glicose e obesidade abdominal (42).

Há estudos que reportam uma associação entre BPN e aumento do risco de SM no adulto. Num coorte de indivíduos de 22 anos, 2,3% dos nascidos PIG apresentavam SM, comparado com apenas 0,3% nos AIG. Os PIG apresentavam alterações significativas, nomeadamente, diminuição do colesterol-HDL, aumento dos triglicerídeos, intolerância à glicose e aumento dos índices de RI (31). Contudo, uma vez que não há uma definição globalmente aceite de SM, as comparações tornam-se difíceis.

Um estudo envolvendo adultos (26-31 anos), concluiu que, aqueles com peso ao nascimento inferior ao P3 tinham um maior risco de SM, mesmo após ajustar para outras variáveis. O peso ao nascimento estava também inversamente relacionado com a PA e triglicerídeos (43). Também foram detectados níveis elevados de triglicerídeos nos PIG aos 12 meses de vida, comparados com os AIG (44).

Alguns estudos não constatarem que a DM2, alterações da tolerância à glicose ou deslipidemia ocorre mais frequentemente em crianças PIG do que na população AIG (45).

Os dados são contraditórios e não conseguem demonstrar uma associação forte entre peso ao nascimento e perfis lipídicos séricos (46).

Alguns autores acreditam que, embora a associação entre RI e atraso de crescimento intra-uterino seja constante, a expressão e/ou a idade de estabelecimento dos outros parâmetros do SM, dependem do grau da predisposição genética ou do ambiente pós-natal nas diferentes populações estudadas. Tal como na população geral, a obesidade e o ganho de peso rápido são os factores de risco principais (3).

O PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO

É conhecido que o tecido adiposo regula vários sistemas chave sendo concebível que, modificações precoces neste tecido, possam induzir RI e complicações metabólicas (47).

A RCIU altera severamente o desenvolvimento perinatal do tecido adiposo, podendo interferir com a sua distribuição (48, 49). Fetos com RCIU têm hipoglicemia, que actua para manter o gradiente materno-fetal de glicose e o seu transporte através da placenta (50). Esta hipoglicemia permanente limita a secreção de insulina, aumentando a produção de glicose fetal num estádio precoce, mas subsequentemente resultando num aumento do catabolismo proteico, limitando o crescimento da massa corporal não-gorda (21). Apoiando estes dados, verifica-se que os recém-nascidos PIG apresentam menor massa muscular ao nascimento, persistindo essa anomalia na infância e vida adulta (51).

Os PIG têm uma gordura corporal reduzida ao nascimento, mas, posteriormente, desenvolvem um aumento relativo da gordura corporal desde os 2 aos 12 meses de vida e podem passar a ter maior IMC, gordura corporal e distribuição central da gordura durante a infância e vida adulta (52, 53).

Estudo em adultos PIG (54) demonstrou que o rápido ganho de peso, nos primeiros 3 meses de vida, estava associado a um perfil metabólico desfavorável e a uma maior percentagem de gordura corporal. Este padrão particular de crescimento, mais do que as restrições pré-natais prévias, pode ser uma explicação para as consequências metabólicas e clínicas já descritas (47).

Todavia, aqueles que experienciaram um maior CR não eram obesos, sugerindo que a distribuição de gordura é mais crucial que o peso *per se* (55, 56), sendo a existência de RI maior naqueles com IMC baixo ao nascimento, mas IMC alto em adulto (47).

O peso ganho entre o nascimento e os 3 anos é o preditor mais importante do desenvolvimento posterior de RI (57, 58). Outras influências na vida adulta, em adição aos efeitos do ambiente intra-uterino, também desempenham papéis importantes, como é o caso das

mudanças corporais para além do CR (final da infância ou o desenvolvimento de obesidade em adulto).

Vários achados apontam para uma função anómala do tecido adiposo nos PIG, que é alterado durante a RCIU. As mudanças resultantes têm consequências funcionais a longo prazo nos adultos.

Primeiro, a RI precoce do tecido adiposo foi observada, enquanto a tolerância à glicose estava preservada (30). Também se verificou uma diminuição da captação periférica da glicose, que se correlaciona com alterações da actividade insulínica antilipolítica.

Segundo, a regulação da produção de leptina e de adiponectina estavam alteradas nos PIG tanto durante o período de CR como na vida adulta (59). As concentrações séricas de leptina estavam diminuídas nos PIG. Estas podem reflectir o estado nutricional dessas crianças, como tal, muitas das crianças PIG podem não consumir um número adequado de calorias devido à falta de apetite (60). As concentrações de adiponectina estavam diminuídas nas crianças PIG e ainda mais diminuídas que nas crianças obesas da mesma idade (61).

Por fim, a RI nos adultos pode ser modulada por polimorfismos genéticos em moléculas chave encontradas nos adipócitos (62).

Tem sido demonstrado durante estados de fome que a depleção de gordura estava associada com um metabolismo basal reduzido. Aquando da recuperação, a energia armazenada vai ser especificamente dirigida para a recuperação da massa gorda em vez do tecido não-gordo (63). Em indivíduos de 19 anos com BPN, foram encontrados valores significativamente reduzidos de glicerol sérico em jejum, quando comparados com os controlos (27). O glicerol é produzido maioritariamente no tecido adiposo durante a lipólise, logo, aqueles resultados indicam que os PIG têm uma taxa de lipólise reduzida. Esta supressão da termogénese pode ser um elo entre as reservas do tecido adiposo e o metabolismo muscular esquelético. RI específica do tecido muscular e a redução da taxa de metabolismo basal do músculo vai resultar numa redução da utilização da glicose, levando a hiperinsulinemia. Esta, por sua vez, vai redireccionar a glicose poupada em direcção à lipogénese “de novo” e ao armazenamento de gordura no

tecido adiposo (13, 64). Este CR da massa gorda é um evento central que predispõe o indivíduo a DM2 e doenças cardiovasculares(13).

RISCO CARDIOVASCULAR

Aqueles que nasceram PIG têm sido associados a um maior risco cardiovascular, nomeadamente, doença isquémica e HTA.

Huxley et al encontrou uma associação inversa de -2mmHg/1kg de peso ao nascimento (65). Posteriormente, registou que aqueles com menor peso ao nascimento, ao primeiro ano de vida, tinham a maior taxa de morte devido a doença coronária isquémica (66). A associação entre doença coronária e BPN, também foi confirmada por outros (67-69). Nos estudos que exploram o mecanismo subjacente a estas associações, a tendência ligando doença coronária e peso ao nascimento foi também paralelamente similar em dois dos seus factores de risco major: HTA e DM2.

Entre os pares de gémeos, aquele com menor peso ao nascimento tem aumento de risco de DM2 e PA mais elevada (70). Estes estudos apontam para a importância das variações na nutrição fetal ao nível útero-placentário, mais do que as diferenças maternas na dieta ou IMC.

Vários mecanismos parecem estar envolvidos na programação fetal de HTA. A redução do número de nefrónios tem sido observada. O sistema renina-angiotensina-aldosterona é outro candidato (71). Também tem sido implicado o aumento da actividade mineralocorticoide da 11 β -hidroxisteróide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD2). Esta enzima, localizada nas células tubulares renais distais, converte cortisol em cortisona. Há uma diminuição da 11 β -HSD2 na placenta de gestações complicadas por RCIU. Isto sugere que o cortisol materno, que normalmente é inactivado pela 11 β -HSD2 placentária, possa passar para o feto, o que poderá levar a restrição de crescimento e possivelmente á programação da 11 β -HSD2 renal fetal (72, 73).

Alterações extrarrenais consistem no envolvimento do endotélio e das suas interacções com o músculo liso vascular. Também tem sido implicado um aumento da actividade simpática, dada a relação entre o peso ao nascimento e frequência cardíaca no adulto (74). O mecanismo não é exclusivamente extrarrenal, pois a actividade simpática regula a síntese de renina e a retenção de sódio renal.

Nas sociedades modernas, a hiperinsulinemia pode iniciar e/ou manter um ciclo vicioso, com o desenvolvimento de obesidade e SM e subsequente aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular (32).

O IMC continua a ser uma influência importante na PA, com esta a ser mais alta naqueles PIG que ganharam excesso de peso em adultos (47). Está reportado o aumento dos factores de risco cardiovasculares com o aumento rápido de peso durante a infância (75). Também é referido que a amamentação materna e a consequente menor taxa de crescimento (quando comparada com as fórmulas que providenciam mais nutrientes e promovem o crescimento precocemente), foi associada a menores níveis de colesterol na adolescência (76) e vida adulta (77). O CR, induzido por uma dieta enriquecida, foi associado com PA mais elevadas aos 7 anos de idade (78).

Um ganho de peso excessivo durante a infância e adolescência, em indivíduos cujo peso à nascença era baixo, apresentam um pior prognóstico para o desenvolvimento de doença coronária a longo prazo (2).

INFLUÊNCIAS NO SISTEMA REPRODUTOR

A RCIU pode ser devida ao comprometimento de eixos endócrinos, que co-determinam o desenvolvimento pubertário. Contudo, estudos sobre o início, duração e progressão da puberdade em PIG são escassos e os resultados difíceis de interpretar devido ao uso de várias metodologias, definições, períodos de seguimento e critérios de inclusão.

O rápido ganho de peso na infância tem sido demonstrado que prevê a precoce maturação secundária, sendo mais comum nas crianças PIG (79).

Não esquecer que variações do início e progressão da puberdade nos PIG, tal como nos outros, podem ser devidos a vários factores como etnicidade, genética, nutrição, etc.

Rapazes

Os poucos estudos existentes sobre rapazes centram-se mais na associação entre BPN e o síndrome de disgenesis testicular na vida adulta.

A maioria dos estudos reporta em rapazes PIG uma idade normal de início da puberdade (80, 81), mas atingem uma estatura adulta inferior á estatura alvo (79).

Ser PIG pode afectar o padrão de secreção de testosterona durante os primeiros 3 meses de vida, registando-se nestes, níveis de testosterona mais baixos que nos AIG (79).

BPN tem sido associado com aumento dos níveis de gonadotrofinas hipofisárias, níveis diminuídos de inibina B e testosterona, volume testicular diminuído na adolescência e subfertilidade (82).

O BPN é reconhecido como um factor importante para o desenvolvimento de cancro testicular, aumentando o risco 2-3 vezes (83).

Raparigas

Crescente evidência aponta para uma relação entre RCIU e desenvolvimento pubertário precoce ou em idade normal, mas com uma rápida progressão em raparigas. Estudos mostram que raparigas PIG começaram a puberdade e menarca 5-12 meses mais cedo que as AIG (84).

Mudanças morfológicas no tamanho uterino ou ovariano têm sido reportadas com aumento de risco de desenvolvimento de um padrão de função ovárica semelhante ao Síndrome dos Ovários Poliquísticos (SOP), associado com os subsequentes problemas de fertilidade e outras doenças metabólicas (79, 85).

Nas raparigas, alguns estudos sugerem que a transição entre BPN para peso normal ou aumentado na infância está associado com o desenvolvimento de pubarca precoce (menos de 8 anos), adrenarca exagerada, menarca precoce e aumento de risco para SOP e hiperinsulinemia. Até à data, não há dados suficientes para apoiar a disfunção ovariana, diminuição da fertilidade e menopausa precoce em mulheres FIG (79, 86).

NEURODESENVOLVIMENTO, INTELIGÊNCIA E COGNIÇÃO

Embora haja uma evidência acumulada que sugere uma associação entre PIG e aumento do risco de baixa inteligência, baixo aproveitamento académico, baixa competência social e problemas comportamentais quando comparados com indivíduos AIG (87), na sua maioria os efeitos são subtis (88).

Idade pré-escolar

Ao ano de idade, um terço dos PIG de termo sofrem algum dano neurológico, embora pequeno (89). Na maioria dos estudos em crianças de termo, o QI nas PIG é significativamente mais baixo que os controlos, embora a diferença nunca excede 1 DP (88).

Idade escolar

Em alguns estudos, os nascidos SGA tiveram um pior desempenho em vários domínios cognitivos, o que é exemplificado pelo facto de terem um pior aproveitamento escolar e mais dificuldades de aprendizagem (90-92).

Adultos

Num estudo prospectivo de PIG testados aos 21-22 anos de idade, estes obtiveram um QI inferior quando comparados com controlos AIG, particularmente QI verbal, défices na aprendizagem figurativa e memória, não havendo diferenças significativas nos resultados académicos e ajustamento social (93).

Um perímetro cefálico pequeno (menos que 2 DP da média para a idade) é um factor de risco independente para resultados adversos, relativamente ao neurodesenvolvimento (94), principalmente se acompanhado de pobre CR cefálico depois do nascimento (95).

A ausência de CR nos PIG tem pior prognóstico relativamente ao QI e cognição (87, 90, 92, 95, 96). Alguns autores concluíram que o crescimento cerebral durante a infância pode ser mais importante que durante a vida fetal em determinar a função cognitiva (95).

Os mecanismos biológicos subjacentes aos défices do neurodesenvolvimento nos PIG permanecem por esclarecer.

Em crianças nascidas PIG foi descrito a diminuição do peso cerebral, do número de células e do valor total e da concentração de lípidos de mielina (97).

No entanto, estes estudos têm várias limitações, porque foram usadas diferentes baterias de testes com diferentes propriedades psicométricas e a maioria não incluiu um controlo adequado para factores socioeconómicos, que podem alterar as conclusões. Algumas das crianças estudadas nasceram nos primeiros anos dos cuidados intensivos neonatais, o que pode ter influenciado os resultados (87).

Não esquecer que o resultado final de cada indivíduo (inteligência e cognição) resulta de uma complexa interacção entre factores genéticos e ambientais, uns afectando de forma independente e outros associados com o facto de ter nascido PIG (morbilidade perinatal e baixo estatuto socioeconómico) (87, 88).

ABORDAGEM AOS PIG

Uma datagem da gravidez inicial precisa e bons cuidados antenatais, nomeadamente palpação abdominal e determinação da altura uterina seguidas de biometria e Doppler são passos essenciais na identificação de fetos PIG. Na programação do parto, a presença de uma equipa de neonatologia qualificada e um hospital com cuidados intensivos neonatais são um passo importante no acompanhamento de recém-nascidos com RCIU (1).

Como não há terapias efectivas *in útero* para o tratamento de RCIU, o encurtamento dos intervalos de monitorização e parto electivo, constituem abordagens opcionais (8).

Podemos concluir da maioria dos estudos, que o acompanhamento dos PIG desde a infância deve estar direccionado para a detecção de factores de risco precocemente. Deve-se dar ênfase à prevenção primária da obesidade, através do encorajamento à actividade física e alimentação equilibrada, sendo importante a monitorização do IMC; promover um programa específico para prevenir factores de risco cardiovasculares, avaliando PA desde a adolescência.

Os rapazes e raparigas PIG obesos, com adrenarca precoce, constituem um grupo de risco e devem ser monitorizados para o desenvolvimento de RI (98, 99). Potenciais marcadores úteis para rastrear adultos PIG de alto risco para doenças metabólicas a longo prazo são: insulina em jejum, glicose, níveis lipídicos, diminuição dos níveis circulatórios de adiponectina, aumento dos níveis de IGF-1 e da razão cortisol/ cortisona, etc. O diagnóstico de PIG não exclui deficiência de CH, esta deve ser excluída nos PIG que não tenham CR até aos 2-3 anos (3).

Deve-se encorajar uma estimulação cognitiva adequada, avaliar o neurodesenvolvimento e garantir intervenções nas crianças em maior risco.

O leite materno, até á data, é a evidência com melhor disponibilidade para reduzir as consequências de nascer PIG. Foi demonstrado que, pelo menos 24 semanas de amamentação materna exclusiva, melhora o QI nos PIG (100). A sobrealimentação não sendo uma vantagem para o desenvolvimento intelectual, aumenta o risco cardiovascular e de obesidade (87).

A evidência disponível indica que a terapêutica com CH, iniciada precocemente, é um tratamento válido e seguro nestas crianças (101), em que a vantagem mais importante é a redução dos riscos metabólicos e de desempenho intelectual subnormal (87).

Apesar de todas as medidas propostas anteriormente, deve-se também ponderar a necessidade de aconselhamento psicológico.

1. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007 Jan;92(1):F62-7.
2. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev.* 2007 Apr;28(2):219-51.
3. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):804-10.
4. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003 Jun;111(6 Pt 1):1253-61.
5. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jun;188(6):1596-9; discussion 9-601.
6. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Aug;191(2):481-7.
7. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG.* 2004 Oct;111(10):1031-41.
8. Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Aug;59(8):617-27.
9. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008 Aug;32(4):274-80.
10. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet.* 1992 Feb 1;339(8788):283-7.
11. Morrison JL, Duffield JA, Muhlhausler BS, Gentili S, McMillen IC. Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr Nephrol.* 2010 Apr;25(4):669-77.

12. Diderholm B. Perinatal energy metabolism with reference to IUGR & SGA: studies in pregnant women & newborn infants. *Indian J Med Res.* 2009 Nov;130(5):612-7.
13. Beltrand J, Levy-Marchal C. Pathophysiology of insulin resistance in subjects born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;22(3):503-15.
14. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet.* 1962 Dec;14:353-62.
15. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20.
16. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992 Jul;35(7):595-601.
17. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991 Oct 26;303(6809):1019-22.
18. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989 Sep 9;2(8663):577-80.
19. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990 Nov 17;301(6761):1111.
20. Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M, Forsen TJ, Laakso M, Osmond C, et al. The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes.* 2002 Jul;51(7):2321-4.
21. Argente J, Mehls O, Barrios V. Growth and body composition in very young SGA children. *Pediatr Nephrol.* 2010 Apr;25(4):679-85.
22. Ong KK, Dunger DB. Perinatal growth failure: the road to obesity, insulin resistance and cardiovascular disease in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun;16(2):191-207.
23. Brandt I, Sticker EJ, Gausche R, Lentze MJ. Catch-up growth of supine length/height of very low birth weight, small for gestational age preterm infants to adulthood. *J Pediatr.* 2005 Nov;147(5):662-8.

24. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000 Aug 1;133(3):176-82.
25. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev.* 2005 May;6(2):143-54.
26. Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E, Pena V, Alegria A, Iniguez G, et al. Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age. *Pediatrics.* 2003 Apr;111(4 Pt 1):804-9.
27. Jensen CB, Storgaard H, Dela F, Holst JJ, Madsbad S, Vaag AA. Early differential defects of insulin secretion and action in 19-year-old caucasian men who had low birth weight. *Diabetes.* 2002 Apr;51(4):1271-80.
28. Hermann TS, Rask-Madsen C, Ihlemann N, Dominguez H, Jensen CB, Storgaard H, et al. Normal insulin-stimulated endothelial function and impaired insulin-stimulated muscle glucose uptake in young adults with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):1252-7.
29. Jensen CB, Storgaard H, Madsbad S, Richter EA, Vaag AA. Altered skeletal muscle fiber composition and size precede whole-body insulin resistance in young men with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1530-4.
30. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Apr;85(4):1401-6.
31. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia.* 2005 May;48(5):849-55.
32. Vaag A, Jensen CB, Poulsen P, Brons C, Pilgaard K, Grunnet L, et al. Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:137-43.

33. Ozanne SE, Jensen CB, Tingey KJ, Martin-Gronert MS, Grunnet L, Brons C, et al. Decreased protein levels of key insulin signalling molecules in adipose tissue from young men with a low birthweight: potential link to increased risk of diabetes? *Diabetologia*. 2006 Dec;49(12):2993-9.
34. Ozanne SE, Jensen CB, Tingey KJ, Storgaard H, Madsbad S, Vaag AA. Low birthweight is associated with specific changes in muscle insulin-signalling protein expression. *Diabetologia*. 2005 Mar;48(3):547-52.
35. Vu-Hong TA, Durand E, Deghmoun S, Boutin P, Meyre D, Chevenne D, et al. The INS VNTR locus does not associate with smallness for gestational age (SGA) but interacts with SGA to increase insulin resistance in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2437-40.
36. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Oct;87(10):4657-61.
37. Beringue F, Blondeau B, Castellotti MC, Breant B, Czernichow P, Polak M. Endocrine pancreas development in growth-retarded human fetuses. *Diabetes*. 2002 Feb;51(2):385-91.
38. Cianfarani S, Germani D, Rossi P, Rossi L, Germani A, Ossicini C, et al. Intrauterine growth retardation: evidence for the activation of the insulin-like growth factor (IGF)-related growth-promoting machinery and the presence of a cation-independent IGF binding protein-3 proteolytic activity by two months of life. *Pediatr Res*. 1998 Sep;44(3):374-80.
39. de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Nov;41(5):621-30.
40. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med*. 2003 Dec 4;349(23):2211-22.

41. Cianfarani S, Geremia C, Scott CD, Germani D. Growth, IGF system, and cortisol in children with intrauterine growth retardation: is catch-up growth affected by reprogramming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Pediatr Res*. 2002 Jan;51(1):94-9.
42. Sir George Alberti PZ, Jonathan Shaw, Scott M. Grundy. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. 2006.
43. Ramadhani MK, Grobbee DE, Bots ML, Castro Cabezas M, Vos LE, Oren A, et al. Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)-study. *Atherosclerosis*. 2006 Jan;184(1):21-7.
44. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug;88(8):3645-50.
45. Veening MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Sequelae of syndrome X in children born small for gestational age. *Horm Res*. 2004;61(3):103-7.
46. Lauren L, Jarvelin MR, Elliott P, Sovio U, Spellman A, McCarthy M, et al. Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: evidence from the existing literature. *Int J Epidemiol*. 2003 Oct;32(5):862-76.
47. Meas T. Fetal origins of insulin resistance and the metabolic syndrome: a key role for adipose tissue? *Diabetes Metab*. 2010 Feb;36(1):11-20.
48. Beltrand J, Verkauskiene R, Nicolescu R, Sibony O, Gaucherand P, Chevenne D, et al. Adaptive changes in neonatal hormonal and metabolic profiles induced by fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):4027-32.
49. Lapillonne A, Braillon P, Claris O, Chatelain PG, Delmas PD, Salle BL. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr*. 1997 Feb;86(2):196-200.
50. Hay WW, Jr., Lucas A, Heird WC, Ziegler E, Levin E, Grave GD, et al. Workshop summary: nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics*. 1999 Dec;104(6):1360-8.

51. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Maurer KR, Davis WW. Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age. *Pediatrics*. 1998 Nov;102(5):E60.
52. Parsons TJ, Power C, Manor O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study. *BMJ*. 2001 Dec 8;323(7325):1331-5.
53. Kensara OA, Wootton SA, Phillips DI, Patel M, Jackson AA, Elia M. Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. *Am J Clin Nutr*. 2005 Nov;82(5):980-7.
54. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA*. 2009 Jun 3;301(21):2234-42.
55. Kuh D, Hardy R, Chaturvedi N, Wadsworth ME. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Jan;26(1):40-7.
56. Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Fay RA, Lee J, Coakley J, et al. Abdominal fat and birth size in healthy prepubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Nov;25(11):1667-73.
57. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Pena V, Avila A, Salazar T, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia*. 2005 Dec;48(12):2609-14.
58. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006 Aug;95(8):904-8.
59. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Apr;25(4):491-5.

60. Boguszewski MC, de Zegher F, Albertsson-Wikland K. Serum leptin in short children born small for gestational age: dose-dependent effect of growth hormone treatment. *Horm Res.* 2000;54(3):120-5.
61. Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, Scire G, Spadoni GL, Boemi S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1346-51.
62. Jaquet D, Leger J, Czernichow P, Levy-Marchal C. The effect of in-utero undernutrition on the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep.* 2002 Feb;2(1):77-82.
63. Dulloo AG, Jacquet J, Montani JP. Pathways from weight fluctuations to metabolic diseases: focus on maladaptive thermogenesis during catch-up fat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Sep;26 Suppl 2:S46-57.
64. Crescenzo R, Samec S, Antic V, Rohner-Jeanrenaud F, Seydoux J, Montani JP, et al. A role for suppressed thermogenesis favoring catch-up fat in the pathophysiology of catch-up growth. *Diabetes.* 2003 May;52(5):1090-7.
65. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens.* 2000 Jul;18(7):815-31.
66. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet.* 2002 Aug 31;360(9334):659-65.
67. Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet.* 1996 Nov 9;348(9037):1269-73.
68. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet.* 1996 Nov 30;348(9040):1478-80.
69. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ.* 1999 Feb 13;318(7181):427-31.

70. Levine RS, Hennekens CH, Jesse MJ. Blood pressure in prospective population based cohort of newborn and infant twins. *BMJ*. 1994 Jan 29;308(6924):298-302.
71. Hughson M, Farris AB, 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int*. 2003 Jun;63(6):2113-22.
72. Struwe E, Berzl GM, Schild RL, Beckmann MW, Dorr HG, Rascher W, et al. Simultaneously reduced gene expression of cortisol-activating and cortisol-inactivating enzymes in placentas of small-for-gestational-age neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jul;197(1):43 e1-6.
73. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1032:63-84.
74. Phillips DI, Barker DJ. Association between low birthweight and high resting pulse in adult life: is the sympathetic nervous system involved in programming the insulin resistance syndrome? *Diabet Med*. 1997 Aug;14(8):673-7.
75. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet*. 2004 May 15;363(9421):1642-5.
76. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet*. 2004 May 15;363(9421):1571-8.
77. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics*. 2002 Sep;110(3):597-608.
78. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias-Jones A, et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):213-20.
79. Hernandez MI, Mericq V. Impact of being born small for gestational age on onset and progression of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;22(3):463-76.

80. Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *Eur J Endocrinol*. 2003 Nov;149(5):425-32.
81. Lienhardt A, Carel JC, Preux PM, Coutant R, Chaussain JL. Amplitude of pubertal growth in short stature children with intrauterine growth retardation. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:88-94.
82. Cicognani A, Alessandroni R, Pasini A, Pirazzoli P, Cassio A, Barbieri E, et al. Low birth weight for gestational age and subsequent male gonadal function. *J Pediatr*. 2002 Sep;141(3):376-9.
83. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN. Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res*. 1986 Sep;46(9):4812-6.
84. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol*. 1999 Oct 1;150(7):747-55.
85. Ibanez L, Valls C, Cols M, Ferrer A, Marcos MV, De Zegher F. Hypersecretion of FSH in infant boys and girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):1986-8.
86. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child*. 2005 Mar;90(3):258-61.
87. Lundgren EM, Tuvemo T. Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;22(3):477-88.
88. de Bie HM, Oostrom KJ, Delemarre-van de Waal HA. Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(1):6-14.
89. Roth S, Chang TC, Robson S, Spencer JA, Wyatt JS, Stewart AL. The neurodevelopmental outcome of term infants with different intrauterine growth characteristics. *Early Hum Dev*. 1999 May;55(1):39-50.

90. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res*. 2001 Jul;50(1):91-6.
91. Hollo O, Rautava P, Korhonen T, Helenius H, Kero P, Sillanpaa M. Academic achievement of small-for-gestational-age children at age 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002 Feb;156(2):179-87.
92. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics*. 2006 Jul;118(1):91-100.
93. Viggedal G, Lundalv E, Carlsson G, Kjellmer I. Neuropsychological follow-up into young adulthood of term infants born small for gestational age. *Med Sci Monit*. 2004 Jan;10(1):CR8-16.
94. Peterson J, Taylor HG, Minich N, Klein N, Hack M. Subnormal head circumference in very low birth weight children: neonatal correlates and school-age consequences. *Early Hum Dev*. 2006 May;82(5):325-34.
95. Frisk V, Amsel R, Whyte HE. The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. *Dev Neuropsychol*. 2002;22(3):565-93.
96. Bergvall N, Iliadou A, Tuvemo T, Cnattingius S. Birth characteristics and risk of low intellectual performance in early adulthood: are the associations confounded by socioeconomic factors in adolescence or familial effects? *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):714-21.
97. Chase HP, Welch NN, Dabiere CS, Vasan NS, Butterfield LJ. Alterations in human brain biochemistry following intrauterine growth retardation. *Pediatrics*. 1972 Sep;50(3):403-11.
98. Denburg MR, Silfen ME, Manibo AM, Chin D, Levine LS, Ferin M, et al. Insulin sensitivity and the insulin-like growth factor system in prepubertal boys with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Dec;87(12):5604-9.

99. Silfen ME, Manibo AM, McMahon DJ, Levine LS, Murphy AR, Oberfield SE. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: the fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2863-8.
100. Rao MR, Hediger ML, Levine RJ, Naficy AB, Vik T. Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr.* 2002;91(3):267-74.
101. Argente J, Gracia R, Ibanez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, et al. Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):3095-101.

Tabela 1. Factores de risco associados a RCIU

Complicações médicas

Pré-eclampsia

HTA aguda ou crónica

Síndrome antifosfolípido

Hemorragia pré-parto

Anemia

Doença crónica severa

Malignidade

Infecção crónica severa

Anomalias do útero

Lúpus eritematoso sistémico

Fibrose uterina

Condições sociais maternas

Malnutrição

Baixo estatuto socioeconómico

Baixo IMC durante a gravidez

Uso de fármacos, tabaco, álcool,

Parto com <16 ou >35 anos

drogas ilícitas

Problemas fetais

Gravidez múltipla

Anormalidades cromossómicas

Erros no metabolismo

Infecções intra-uterinas

Problemas ambientais

Altitude elevada

Substâncias tóxicas

Disfunção placentária

Fluxo sanguíneo diminuído

Área de trocas reduzida: enfartes, hematomas, aborto parcial

Factores genéticos

Abreviaturas/siglas: RCIU – Restrição de crescimento intra-uterino; HTA - Hipertensão arterial; IMC – Índice de massa corporal

Adaptado de (2)

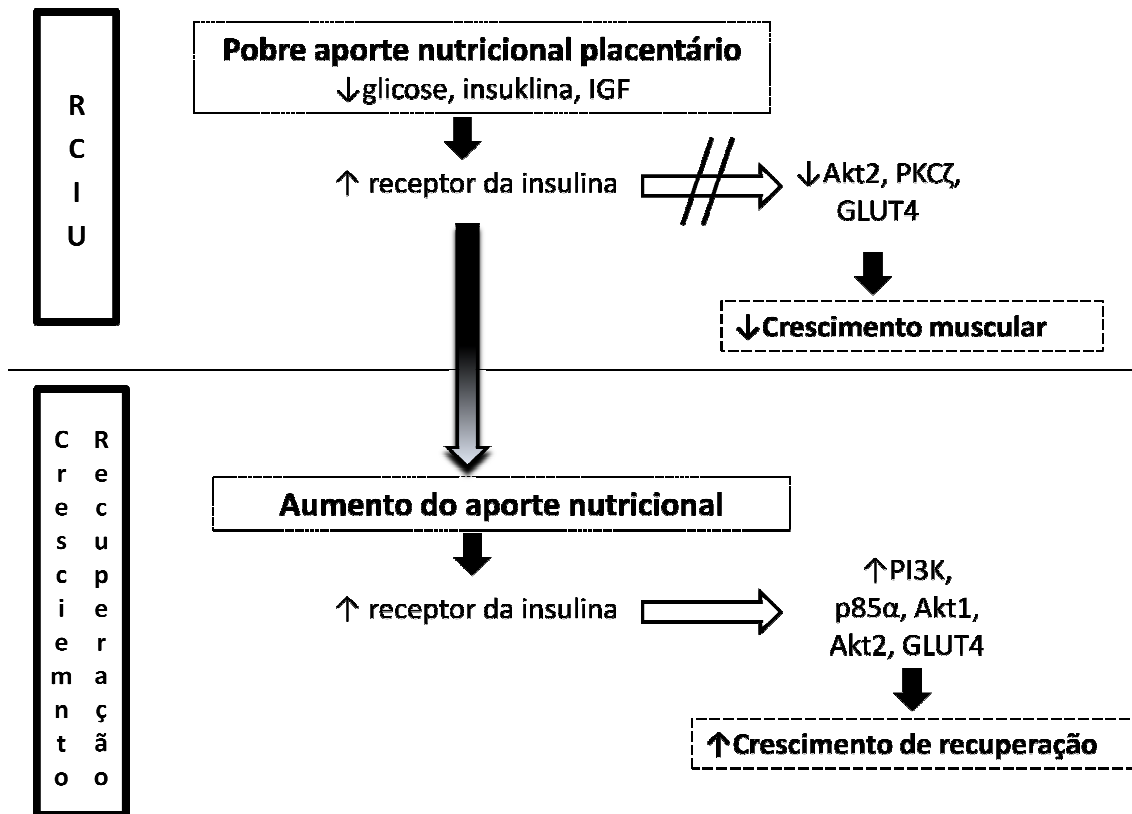


Figura 1. As origens placentárias do crescimento de recuperação. O pobre aporte nutricional placentário resulta num aumento da expressão do receptor da insulina no músculo esquelético fetal, na ausência de um aumento da expressão das moléculas envolvidas nas vias de sinalização insulínicas ou GLUT4. Depois do nascimento, o aumento da expressão do receptor da insulina no músculo esquelético persiste e, juntamente com a transição para um ambiente pós-natal nutricional mais elevado, resulta num aumento da expressão das moléculas das vias de sinalização insulínicas, do GLUT4 e no consequente crescimento de recuperação.

Adaptado de (11)

ANEXOS

ANEXO 1. Normas de publicação – Arquivos de Medicina



ISSN 0871-3413

Artigos de revisão

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas (Meta-análises) devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

Autoria

Como referido nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.”, a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual.
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu os estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluído bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de P, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever a principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de P devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de $P=NS$, $P<0,05$ ou $P>0,05$, na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em que o valor de P é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $P<0,0001$.

Tabelas e Figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, †‡

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

- Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3

5. Livro

- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

8. Capítulo de Livro

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Eletrônico

- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adotado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efetuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na seção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (secretaria@arquimed.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074379) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA

Faculdade de Medicina do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.